Fibromi uterini: diagnosi e trattamento

PATRICIA EVANS, SUSAN BRUNSELL

L'incidenza di fibromi uterini aumenta con l'avanzare dell'età; queste neoplasie possono riguardare più del 30% delle donne di età compresa tra 40 e 60 anni. I fattori di rischio comprendono nulliparità, obesità, storia familiare, razza nera e ipertensione. Molti tumori sono asintomatici, e la loro diagnosi può essere accidentale. Anche se non è stata definita una relazione di causa-effetto, i fibromi uterini sono associati a menorragia, dolore pelvico, sintomi pelvici o urinari di tipo ostruttivo, infertilità, aborti spontanei. Per la valutazione della localizzazione e delle dimensioni del tumore sono disponibili esami come l'ecografia transvaginale, l'*imaging* con risonanza magnetica, l'ecoisterografia e l'isteroscopia. L'ecografia va condotta come primo esame, dal momento che si tratta del test meno invasivo e con il migliore rapporto tra costi e benefici. Le opzioni terapeutiche comprendono isterectomia, miomectomia, embolizzazione dell'arteria uterina, miolisi e terapia medica. Il trattamento va individualizzato alla singola paziente, sulla base di considerazioni come la presenza e la gravità dei sintomi, i desideri della paziente dal punto di vista dell'ottenimento di un trattamento definitivo e del mantenimento della fertilità, l'importanza attribuita al mantenimento dell'utero, la presenza di una storia di infertilità causata da distorsioni della cavità uterina, o di precedenti gravidanze complicate da fibromi uterini. (*Am Fam Physician* 2007; 75: 1503-8. Copyright © 2007 *American Academy of Family Physicians*).

Con l'avanzare dell'età molte donne sviluppano fibromi uterini, o leiomiomi. Secondo uno studio[1] la prevalenza di fibromi uterini identificati mediante ecografia sarebbe pari al 4% tra le donne di età compresa tra 20 e 30 anni, all'11-18% tra le donne di 30-40 anni, ed al 33% tra le donne di 40-60 anni. In base alla popolazione studiata ed al metodo diagnostico utilizzato la percentuale di donne con fibromi uterini sarebbe compresa tra il 5,4% ed il 77%.[1,2] Il medico di base viene in genere interpellato quando la donna sviluppa dei sintomi associati al fibroma, oppure dopo che la lesione è stata accidentalmente diagnosticata durante un esame obiettivo o un esame radiologico. Il presente articolo discute dell'epidemiologia e dell'eziologia dei fibromi uterini, delle presentazioni cliniche più comuni, delle strategie diagnostiche e delle opzioni terapeutiche disponibili.

Epidemiologia ed eziologia

I leiomiomi sono le più comuni neoplasie del sistema riproduttivo femminile. Queste neoplasie sono probabilmente di origine unicellulare,[3] e la loro velocità di crescita è influenzata da estrogeni, ormone della crescita e progesterone. Anche se il meccanismo patogenetico non è chiaro, i fibromi uterini si sviluppano durante gli anni riproduttivi, tendono ad ingrandirsi durante la gravidanza ed a regredire dopo la menopausa. L'assunzione di agonisti degli estrogeni è associata ad un aumento dell'incidenza di fibromi uterini,[4] e l'ormone della crescita sembra agire in maniera sinergica con l'estradiolo nel favorire la crescita della neoplasia. La crescita è invece inibita dal progesterone.

Numerosi studi hanno documentato un'incidenza più elevata di fibromi uterini tra le donne di razza nera.[5] Secondo alcune evidenze le donne di razza nera presenterebbero anche una probabilità più elevata di tumori di maggiori dimensioni e maggiormente sintomatici.[6-10] La Tabella 1[5-10] elenca alcuni fattori associati allo sviluppo di fibromi uterini. Secondo studi recenti il rischio di sviluppare la neoplasia sarebbe più elevato tra le donne ipertese, probabilmente in conseguenza di un danneggiamento della muscolatura liscia o del rilascio di citochine attribuibili all'ipertensione.[11]

Caratteristiche cliniche

In conseguenza dell'elevata prevalenza dei fibromi uterini, e del fatto che in molti casi le neoplasie sono asintomatiche, l'attribuzione specifica di sintomi al fibroma risulta problematica. Anche se le evidenze sono in gran parte ottenute da studi non controllati, i fibromi uterini vengono comunemente diagnosticati in donne che lamentano menorragia, dolore pelvico, sintomi ostruttivi, infertilità, aborti spontanei.

I sintomi più frequentemente associati ai fibromi uterini sono le alterazioni del ciclo mestruale, compresa la menorragia. I tumori sottomucosi sono frequentemente ritenuti responsabili di questo sintomo, anche se non esistono evidenze in supporto del concetto che l'endometrio posto al di sopra di tumori sottomucosi sia diverso da quello che ricopre altre zone dell'utero.[12] È noto che i fibromi uterini possono determinare una disregolazione di fattori di crescita locali, determinando alterazioni vascolari che possono contribuire alla menorragia,[13] e che sarebbero pertanto non correlate alla localizzazione della neoplasia a livello dell'utero. Secondo

Sistema SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*, Tassonomia della forza delle evidenze)*: Indicazioni per la pratica clinica

Indicazione clinica	*Livello di evidenza*	*Referenze bibliografiche*
L'ecografia pelvica transvaginale andrebbe utilizzata come esame iniziale per confermare la diagnosi di fibroma uterino	C	24
Il trattamento di attesa rappresenta la terapia di scelta per donne con fibromi uterini asintomatici	B	25-27
In donne con fibromi uterini sintomatici l'isterectomia può ottenere un miglioramento dei sintomi, della qualità di vita e della situazione psicologica	B	30,31
Esistono attualmente evidenze insufficienti per determinare il miglior approccio terapeutico da utilizzare nelle pazienti con fibromi uterini	C	27,33

A = Evidenza coerente, di buona qualità ed orientata sul paziente#; B = evidenza orientata sul paziente, scarsamente coerente o di qualità limitata; C = opinione generale, evidenza orientata sulla malattia§, pratica clinica usuale, opinione di esperti, serie di casi clinici. Per informazioni sul sistema SORT di valutazione delle evidenze, si veda al sito http://www.aafp.org/afpsort.xml.

uno studio l'11% dei casi di menorragia sintomatica sarebbero attribuibili a fibromi uterini.[14] Uno studio condotto a livello di popolazione, d'altro canto, non ha riscontrato alcuna evidenza di correlazione tra alterazioni generiche della durata o dell'intensità del ciclo mestruale e la presenza di fibromi uterini.[15]

Il dolore e la sensazione di tensione a livello pelvico rappresentano sintomi meno frequentemente attribuiti a fibromi uterini. Descrizioni di casi clinici riferiscono di tumori di dimensioni molto elevate responsabili di dolenzia a livello pelvico, insufficienza respiratoria, sintomi urinari e stipsi.[16-18] In donne in gravidanza l'associazione di un fibroma uterino di grosse dimensioni e dell'ingrandimento dell'utero attribuibile alla gravidanza può causare sintomi di ostruzione delle vie urinarie,[19] dolore addominale e, nei casi in cui il tumore sia localizzato dietro alla placenta, un aumento del rischio di distacco della placenta.[20]

Il ruolo dei fibromi uterini nell'infertilità è controverso. Molti degli studi che hanno indagato questo aspetto sono di tipo retrospettivo, e non randomizzati. Secondo le evidenze attualmente disponibili i fibromi uterini sottomucosi e intramurali che alterano la morfologia della cavità uterina possono impedire il successo dei tentativi di fertilizzazione *in vitro*.[21] Non è invece chiaro il ruolo dei tumori sottosierosi e intramurali che non alterano la morfologia della cavità uterina. Malgrado l'assenza di evidenze definitive riguardanti le possibilità di concepimento, quando vengono riscontrati in donne con problemi di fertilità non spiegabili altrimenti i fibromi sottomucosi, i fibromi intramurali che alterano la morfologia della cavità uterina, i fibromi di dimensioni superiori a 5 cm ed i fibromi multipli vengono spesso trattati.[22] Anche il ruolo dei fibromi uterini nei casi di aborti spontanei precoci è controverso. In considerazione dei dati spesso contrastanti, dei possibili *bias* di tipo osservazionale e dei problemi metodologici riguardanti gli studi che hanno indagato questa possibile associazione, non appare lecito presumere una relazione di causa-effetto tra i due eventi.[23]

Tabella 1. Fattori che influenzano il rischio di fibromi uterini.

Diminuzione del rischio
Più di 5 gravidanze
Stato post-menopausale
Utilizzazione prolungata di contraccettivi orali
Fumo
Assunzione di medrossiprogesterone depot
Aumento del rischio
Età superiore o pari a 40 anni
Razza nera
Storia familiare di fibromi uterini
Nulliparità
Obesità

Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 5-10

Diagnosi

L'esame bimanuale fornisce spesso le prime indicazioni circa la presenza di un fibroma uterino. Nella valutazione di queste neoplasie possono essere utili diversi esami, comprendenti l'ecografia transvaginale, l'ecoisterografia, l'isteroscopia, e l'*imaging* mediante risonanza magnetica (MRI). L'ecografia transvaginale possiede la sensibilità e la specificità più basse, ma grazie alla sua natura non-invasiva ed al rapporto favorevole costi-benefici rappresenta l'esame iniziale consigliato. L'esame MRI viene preferito quando occorre una mappatura precisa del mioma (solitamente per scopi chirurgici), ma rappresenta l'esame associato al costo economico più elevato. L'ecoisterografia e l'isteroscopia possono essere uti-

Tabella 2. Confronto tra le opzioni terapeutiche disponibili in donne con fibromi uterini

Trattamento	*Descrizione*	*Vantaggi*	*Svantaggi*	*Mantenimento della fertilità*
Agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine	Trattamento pre-operatorio per ridurre le dimensioni del tumore prima di isterectomia, miomectomia o miolisi	Diminuzione della perdita di sangue e dei tempi chirurgici e post-chirurgici	Trattamento cronico associato a costo elevato, sintomi menopausali e perdita di osso; aumento del rischio di recidive in seguito a miomectomia	Dipende dalla procedura successiva
Isterectomia	Asportazione chirurgica dell'utero (per via transaddominale, transvaginale, o per via laparoscopica)	Trattamento definitivo per donne che non intendono preservare la fertilità. Rispetto alla procedura per via addominale, la procedura per via vaginale è associata a minore perdita di sangue, a meno dolore e febbre, e ad una maggiore soddisfazione da parte della paziente.	Rischi chirurgici	No
Miolisi	Distruzione in situ del tumore mediante calore, laser o crioterapia	Procedura semplice e rapida; minima perdita di sangue; rapido tempo di recupero	Ritardi nella riduzione del volume dell'utero; ignoto il rischio di recidive; emorragia vaginale prolungata	Ignoto
Miomectomia	Asportazione chirurgica o endoscopica del tumore	Risoluzione dei sintomi con il mantenimento della fertilità; la morbilità perioperatoria è simile a quella descritta nelle pazienti sottoposte ad isterectomia	A 5 anni tassi di recidive del fibroma pari al 15-30%; il successo della procedura dipende dal numero e dalle dimensioni dei tumori	Sì
Embolizzazione dell'arteria uterina	Procedura di radiologia interventistica, volta ad occludere le arterie uterine	Minimamente invasiva; consente di evitare la chirurgia; breve ricovero in ospedale (24-36 ore)	Recidiva dei sintomi in più del 17% dei casi a 30 mesi; rischio di ricovero prolungato per il dolore post-intervento	No (esperienza limitata)

lizzate per valutare l'estensione di fibromi sottomucosi, ma si tratta di esami relativamente invasivi.[24]

Trattamento

La conoscenza dello spettro delle opzioni terapeutiche disponibili consente al medico di base di consigliare alle pazienti il trattamento ottimale. Il numero di opzioni terapeutiche è in realtà in aumento, e comprende il trattamento di attesa, l'intervento chirurgico, l'embolizzazione dell'arteria uterina, le tecniche di ablazione ed il trattamento medico (Tabella 2). Per aiutare il medico e le pazienti nella scelta del trattamento più appropriato sono state messe a punto delle linee-guida cliniche[25] (Tabella 3). Una *review* sistematica condotta negli Stati Uniti dalla *Agency for Healthcare Research and Quality* ha peraltro sottolineato la scarsità dei dati disponibili in supporto dell'adozione di determinate procedure e trattamenti in base alle caratteristiche individuali delle pazienti.[26,27]

Trattamento di attesa

Il trattamento di attesa con l'osservazione della paziente viene sempre più frequentemente considerato un approccio ragionevole in donne con fibromi di piccole o di grandi dimensioni asintomatici. Anche i tumori in rapida crescita non devono peraltro essere asportati di *routine*, dal momento che il rischio di sviluppare un leiomiosarcoma maligno è basso (secondo uno studio tale rischio sarebbe pari allo 0,23%).[28,29]

Terapie chirurgiche

Pazienti selezionate possono trarre beneficio dalla terapia chirurgica. Uno dei problemi maggiori, a tale riguardo, concerne l'identificazione dei leiomiosarcomi maligni; la rapida crescita della neoplasia non rappresenta di per sé un *marker* adeguato di malignità. Secondo alcune evidenze l'associazione di un esame MRI "dinamico" (cioè un esame MRI con somministrazione di gadopentetato di dimeglumina) e la misurazione dei livelli sierici di lattico deidrogenasi sarebbe utile nella distinzione tra un leiomiosarcoma ed un fibroma benigno.[29] Un approccio del genere potrebbe essere utile in pazienti selezionate, come ad esempio in donne in post-menopausa con tumori che aumentano di dimensioni. Altre pazienti che possono trarre beneficio dall'in-

tervento chirurgico comprendono le donne con emorragie uterine anormali persistenti, o con sintomi attribuibili alla massa uterina, e che non rispondono a terapie conservative.[26]

Isterectomia. La presenza di fibromi uterini rappresenta l'indicazione più comune (30% degli interventi) all'esecuzione di un'isterectomia.[26] Anche se, tra le donne con fibromi uterini, la maggior parte delle isterectomie viene condotta per ottenere un sollievo sintomatico, l'intervento viene a volte consigliato a donne asintomatiche in cui le dimensioni dell'utero vengono stimate essere superiori a quelle corrispondenti alla dodicesima settimana di gestazione. La principale giustificazione a questo tipo di indicazione riguarda il rischio che un tumore di dimensioni così elevate possa mascherare altre patologie degli annessi uterini, possa aumentare i tassi di morbilità chirurgica, oppure diventare maligno. Le evidenze attualmente disponibili, d'altro canto, non supportano il trattamento chirurgico di fibromi uterini in donne asintomatiche.[25-27]

Il *Maryland Women's Health Study*[30] ed il *Maine Women's Health Study*,[31] studi prospettici di grosse dimensioni, avevano l'obiettivo di valutare gli *outcome* e l'efficacia dell'isterectomia nel trattamento di condizioni benigne. Per entrambi gli studi l'indicazione più frequente all'intervento era costituita dai fibromi uterini (48,1% e 35% dei casi, rispettivamente). Questi studi hanno dimostrato che l'isterectomia migliora in maniera sostanziale i sintomi e la qualità di vita di donne con sintomi gravi e multipli associati a patologie di tipo ginecologico. Lo studio condotto in Maine ha utilizzato, come gruppo di controllo, donne trattate con terapia medica. In pazienti con sanguinamenti uterini anomali e dolore pelvico cronico anche la terapia medica ha ottenuto dei significativi miglioramenti, ma un quarto delle donne trattate medicalmente ha dovuto, in una fase successiva, sottoporsi all'intervento chirurgico. Donne con fibromi uterini che hanno continuato con il trattamento non chirurgico non hanno riferito, nel corso dell'anno di *follow-up*, significative modificazioni dei sintomi o della qualità di vita. Non tutte le donne sottoposte a terapia chirurgica, peraltro, riferiscono dei miglioramenti. Nello studio condotto in Maryland quasi l'8% delle donne presentava, 24 mesi dopo l'isterectomia, lo stesso numero od un numero più elevato di sintomi.[30] Condizioni come la presenza di depressione all'inizio del trattamento, terapie per problemi di tipo psicologico, un reddito annuale inferiore a 35.000 dollari e l'ovariectomia bilaterale sono risultate significativamente associate ad *outcome* più scarsi. Nello studio condotto in Maine alcune donne hanno riferito, dopo l'isterectomia, la comparsa di nuovi sintomi (es. vampate di calore, aumento ponderale, depressione).[31] La maggior parte degli studi condotti con l'obiettivo di valutare gli effetti dell'isterectomia sulla sfera sessuale presenta problemi di protocollo; secondo le evidenze disponibili l'isterectomia non influisce negativamente sulla sessualità.[32]

Miomectomia. La miomectomia (cioè l'asportazione chirurgica del fibroma ma con il mantenimento del resto dell'utero) è un intervento che in passato veniva tradizionalmente condotto mediante laparotomia. La miomectomia endoscopica rappresenta invece oggi un'opzione terapeutica per molte donne. In donne con fibromi sottomucosi sintomatici può essere presa in considerazione una miomectomia per via isteroscopica. La scelta dell'approccio da seguire dipende in larga parte dall'esperienza personale del chirurgo. A donne che vanno incontro ad una gravidanza dopo la miomectomia viene in genere consigliato un parto cesareo elettivo (in particolare nei casi in cui l'intervento ha interessato la cavità uterina); le evidenze in supporto di questa indicazione appaiono tuttavia limitate.[33]

Embolizzazione dell'arteria uterina. L'embolizzazione dell'arteria uterina viene in genere condotta dopo aver ottenuto la sedazione del paziente per via endovenosa. Seguendo una via di accesso femorale, un microcatetere viene introdotto nell'arteria uterina. Si esegue quindi un'iniezione di particelle di alcool polivinile o di altri agenti con azione di occlusione del vaso. Inizialmente l'obiettivo di questo tipo di intervento era di ottenere l'occlusione completa di entrambe le arterie uterine; dati recenti,

Tabella 3. Opzioni terapeutiche disponibili per donne con fibromi uterini

Caratteristiche delle pazienti	*Opzioni terapeutiche*
Donne asintomatiche	Osservazione
Donne sintomatiche che desiderano preservare la fertilità	Trattamento non-chirurgico o miomectomia
Donne sintomatiche che non desiderano preservare la fertilità ma che desiderano mantenere l'utero	Trattamento non-chirurgico o miomectomia, miolisi, o embolizzazione dell'arteria uterina
Donne che desiderano preservare la fertilità e che hanno avuto una gravidanza complicata da fibromi uterini	Miomectomia
Donne infertili con distorsione della cavità uterina	Miomectomia
Donne con sintomi gravi che desiderano un trattamento definitivo	Isterectomia

tuttavia, indicano che un'embolizzazione incompleta è in grado di ottenere un efficace infarto del mioma causando meno dolore.[34] Il *database* denominato *Fibroid Registry for Outcomes Data* è stato implementato nel 1999 allo scopo di raccogliere dati di tipo prospettico riguardanti più di 3.000 donne sottoposte ad embolizzazione di fibromi uterini. I dati di *outcome* a breve termine appaiono incoraggianti. Nei primi 30 giorni dopo il trattamento l'incidenza di effetti collaterali è risultata bassa, mentre i tassi di gravi complicanze sviluppate durante il ricovero ed entro 30 giorni dopo la dimissione sono risultati bassi (pari, rispettivamente, allo 0,66% ed al 4,8%).[35] In futuro saranno disponibili anche i dati riguardanti gli *outcome* nel lungo periodo.

Miolisi. La miolisi (cioè la somministrazione di energia ai tumori con lo scopo di distruggerli direttamente o di interrompere il flusso di sangue alla neoplasia) viene in genere condotta mediante laser o aghi bipolari. In pazienti con emorragie persistenti una terapia di associazione tra miolisi ed ablazione endometriale è in grado di ridurre la necessità di successivi interventi.[36]

Terapie mediche

Per le donne con fibromi sintomatici e che preferiscono un trattamento conservativo sono disponibili diverse terapie mediche.

Agonisti dell'ormone favorente il rilascio di gonadotropine. I farmaci agonisti dell'ormone favorente il rilascio di gonadotropine (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) rappresentano la terapia medica più consolidata, in grado di ottenere l'amenorrea ed una rapida diminuzione delle dimensioni del tumore. I benefici ottenibili con gli agonisti di GnRH sono tuttavia attenuati dai significativi effetti collaterali derivanti dall'ipoestrogenismo (es. vampate di calore, secchezza vaginale, demineralizzazione ossea). Gli agonisti di GnRH non sono indicati per trattamenti a lungo termine; la somministrazione appare pertanto soprattutto indicata in donne in peri-menopausa o in fase pre-operatoria.[37]

Terapia ormonale. La terapia ormonale con associazioni cicliche o non-cicliche di estrogeni e progestinici sembra essere inefficace nell'alleviare i sintomi dei fibromi uterini e nel limitare la crescita tumorale.[26]

L'assunzione di contraccettivi a basse dosi non favorisce la crescita dei fibromi; la presenza di tali tumori non rappresenta pertanto una controindicazione all'assunzione di contraccettivi. Uno studio di piccole dimensioni ha descritto, in 20 donne africane con menorragia attribuita a fibromi uterini, un significativo miglioramento delle emorragie in seguito alla somministrazione di medrossiprogesterone depot.[38] Una *review* di 6 studi clinici, riguardanti un numero totale di 166 donne, ha dimostrato che un trattamento con mifepristone è in grado di ottenere una diminuzione delle dimensioni della neoplasia ed un miglioramento dei sintomi.[39] Nessuno di questi studi, tuttavia, è stato condotto in doppio-cieco od è stato controllato con placebo; come significativo effetto collaterale è stato descritto lo sviluppo di iperplasia endometriale. Prima di poter porre delle indicazioni specifiche riguardanti questi farmaci è necessario disporre di dati ottenuti da studi di qualità migliore.

Altre terapie. Secondo uno studio di piccole dimensioni il modulatore selettivo del recettore degli estrogeni raloxifene sarebbe in grado di ridurre, in donne in postmenopausa, le dimensioni della neoplasia; lo studio non ha invece descritto effetti sulle emorragie uterine.[40] Altri studi di piccole dimensioni hanno fornito evidenze insufficienti per consentire di valutare l'efficacia dei farmaci anti-infiammatori non-steroidei nel trattamento di fibromi uterini.[41] La *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti ha approvato un trattamento non invasivo comprendente un'associazione di *imaging* mediante risonanza magnetica ed ecografia (ExAblate 2000).[42] Il trattamento consente di concentrare onde sonore ad alta intensità sul tumore, inducendo una necrosi coagulativa. I principali vantaggi riguardano il fatto che si tratta di una terapia che può essere condotta a livello ambulatoriale, e caratterizzata da un breve periodo di recupero. Per l'identificazione delle pazienti che potrebbero trarre i maggiori benefici da questo tipo di interventi sono necessari studi ulteriori e periodi di *follow-up* più prolungati.

Le opinioni e le affermazioni contenute nel presente articolo rappresentano opinioni personali degli autori, e non possono essere considerate ufficiali oppure indicative delle opinioni dello U.S. Navy Medical Department o della U.S. Navy *in generale.*

Gli Autori

La Dr.ssa P. Evans è *Assistant Professor* e Direttore del Family Pracice Residency Program, Georgetown University – Providence Hospital, di Colmar Manor, Maryland (Stati Uniti). La Dr.ssa S. Brunsell è medico di famiglia presso lo Executive Healthcare Department, National Naval Medical Center, di Bethesda, Maryland. Gli autori non riferiscono conflitti di interessi con gli argomenti trattati nel presente articolo.

Note bibliografiche

1. Lurie S, Piper I, Woliovitch I, Glezerman M. Age-related prevalence of sonographically confirmed uterine myomas. J Obstet Gynaecol 2005;25:42-4.
2. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). Am Fam Physician 2005;71:1753-6.
3. Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, Kimura T, Nobunaga T, Kanai T, et al. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. Gynecol Obstet Invest 1995;40:204-8.
4. Chalas E, Constantino JP, Wickerham DL, Wolmark N, Lewis GC, Bergman C, et al. Benign gynecologic conditions among participants in the Breast Cancer Prevention Trial. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1230-7.
5. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. Obstet Gynecol 2005;105:563-8.
6. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age of diagnosis. J Reprod Med 1996;41:483-90.
7. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Ris factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives [Published correction appears in Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293:1027]. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293:359-62.
8. Ligon AH, Morton CC. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. Hum Reprod Update 2001;7:8-14.
9. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:857-60.
10. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:909-14.
11. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards J, Malspeis S, Missmer SA, Wright R. A prospective study of hypertension and risk of uterine leiomyomata. Am J Epidemiol 2005;161:628-38.
12. Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1998;12:177-95.
13. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. Hum Reprod Update 1996;2:295-306.
14. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1216-23.
15. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Gavoni N, et al. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. Hum Reprod 2004;19:2350-5.
16. Oelsner G, Elizur SE, Frenkel Y, Carp H. Giant uterine tumors: two cases with different clinical presentations. Obstet Gynecol 2003;101 (5 pt 2):1088-91.
17. Courban D, Blank S, Harris MA, Bracy J, August P. Acute renal failure in the first trimester resulting from uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecol 1997;177:472-3.
18. Chaparala RP, Fawole AS, Ambrose NS, Chapman AH. Large bowel obstruction due to benign uterine leiomyoma. Gut 2004;53:386, 430.
19. Monga AK, Woodhouse CR, Stanton SL. Pregnancy and fibroids causing simultaneous urinary retention and ureteric obstruction. Br J Urol 1996;77:606-7.
20. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989;160(5 pt 1):1212-6.
21. Rackow BW, Arici A. Fibroids and in-vitro fertilization: which comes first? Curr Opin Obstet Gynecol 2005;17:225-31.
22. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. Hum Reprod Update 2000;6:614-20.
23. Cooper NP, Okolo S. Fibroids in pregnancy-common but poorly understood. Obstet Gynecol Surv 2005;60:132-8.
24. Griffin KW, Ellis MR, Wilder L, DeArmond L. Clinical inquiries. What is the appropriate diagnostic evaluation of fibroids? J Fam Pract 2005;54:458, 460, 462.
25. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, et al., for the Clinical Practice Gynaecology Committee, Society for Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The management of uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can 2003;25:396-418.
26. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matcher DB, McCrory DC. Management of leiomyomata: what do we really know? Obstet Gynecol 2002;100:8-17.
27. Matchar DB, Myers ER, Barber MW, Couchman GM, Datta S, Gray RN, et al. Management of uterine fibroids. Evidence Report No. 34. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality, 2001.
28. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994;83:414-8.
29. Schwartz PE, Kelly MG. Malignant transformation of myomas: myth or reality? Obstet Gynecol Clin North Am 2006;33:183-98.
30. Kjerulff KH, Rhodes JC, Langenberg PW, Harvey LA. Patient satisfaction with results of hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1440-7.
31. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. Obstet Gynecol 1994;83:556-65.
32. Farrell SA, Kieser K. Sexuality after hysterectomy. Obstet Gynecol 2000;95(6 pt 2):1045-51.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Number 16, May 2000. Int J Gynaecol Obstet 2001;73:285-93.
34. Marshburn PB, Matthews ML, Hurst BS. Uterine artery embolization as a treatment option for uterine myomas. Obstet Gynecol Clin North Am 2006;33:125-44.
35. Worthington-Kirsch R, Spies JB, Myers ER, Mulgund J, Mauro M, Pron G, et al. The Fibroid Registry for outcomes data (FIBROID) for uterine embolization: short-term outcomes [Published correction appears in Obstet Gynecol 2005;106:869]. Obstet Gynecol 2005;106:52-9.
36. Goldfarb HA. Myoma coagulation (myolysis). Obstet Gynecol Clin North Am 2000;27:421-30.
37. Rackow BW, Arici A. Options for medical treatment of myomas. Obstet Gynecol Clin North Am 2006;33:97-113.
38. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. J Obstet Gynaecol 2004;24:798-800.
39. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. Obstet Gynecol 2004;103:1331-6.
40. Sammartino PS, Di Carlo C, Affinoto P, Zullo F, Nappi C. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. Fertil Steril 2001;76:38-43.
41. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). Clin Evid 2005:(14):2264-82.
42. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. Am J Obstet Gynecol 2003;189:48-54.